

ADHESION PREVENTIVE MATERIAL AND ITS MANUFACTURE

Patent number: JP2000037450
Publication date: 2000-02-08
Inventor: SE CHIYOKUSHIN; MATSUDA SHOJIRO; IWATA HIROO;
IKADA YOSHITO
Applicant: JMS CO LTD;; GUNZE LTD
Classification:
- international: A61L15/16; A61L27/00
- european:
Application number: JP19980205646 19980721
Priority number(s):

Abstract of JP2000037450

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an adhesion preventive material excellent in adhesion to living tissue and showing a high water content and high glucose permeability and having biological absorbability and appropriate absorption rate.

SOLUTION: A 10% aqueous solution is prepared by dissolving gelatin in water, is flow cast on a glass sheet made water-repellent, and is dried to obtain a film that is about 100 μ m thick. Next, a sterilizing ultraviolet lamp is used to irradiate the gelatin film obtained with ultraviolet irradiation of 15 watts at a distance of 60 cm for ten hours to obtain an adhesion preventive material.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-37450

(P2000-37450A)

(43) 公開日 平成12年2月8日(2000.2.8)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 L 15/16
27/00

A 6 1 L 15/01
27/00

4 C 0 8 1

V

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-205646
(22) 出願日 平成10年7月21日(1998.7.21)

(71) 出願人 000153030
株式会社ジェイ・エム・エス
広島県広島市中区加古町12番17号
(71) 出願人 000001339
グンゼ株式会社
京都府綾部市青野町膳所1番地
(72) 発明者 施 直心
広島県広島市中区加古町12番17号 株式会
社ジェイ・エム・エス内
(74) 代理人 100095555
弁理士 池内 寛幸 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癒着防止材及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ゼラチンを成形した後、さらに紫外線を照射して架橋することにより、生体組織との接着性が優れる他、高い含水率及びグルコース透過性を示し、かつ生体吸収性で適度の吸収速度を有する癒着防止材を提供することを目的とする。

【解決手段】 ゼラチンを水に溶解して10%水溶液を調製し、これを撥水处理したガラス板上に流延して乾燥し、厚さ約100 μ mのフィルムを得る。次に、殺菌用の紫外線ランプを使用して、得られたゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で10時間照射し、癒着防止材を得る。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】ゼラチンを成形した後、さらに紫外線を照射して架橋された癒着防止材。

【請求項 2】紫外線を 5～15 時間照射する請求項 1 に記載の癒着防止材。

【請求項 3】形態がフィルム状である請求項 1 又は 2 に記載の癒着防止材。

【請求項 4】形態がスポンジ状である請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【請求項 5】含水率が 85～95 重量%である請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【請求項 6】グルコース拡散係数が $4 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ である請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材。

【請求項 7】ゼラチンを成形した後、さらに紫外線照射による架橋処理を行なうことを特徴とする癒着防止材の製造方法。

【請求項 8】紫外線を 5～15 時間照射する請求項 7 に記載の癒着防止材の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生体組織同士の癒着を防止する癒着防止材及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】外科手術後には、しばしば生体組織同士の癒着が発生し、痛みや機能障害を引き起こすが、癒着は産婦人科、消化器外科、整形外科および心臓外科分野においてとくに問題となり、ひどい場合は癒着を剥離するための手術が必要になる。また、癒着のため、原疾患の再手術が困難であることが多い。この癒着を防止するために、癒着の発生する恐れのある部位を膜で隔離する方法があり、一部で使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】このような癒着防止法に現在使用されている材料としては、酸化セルロース膜やヒアルロン酸・カルボキシルメチルセルロース混合膜があるが、その効果は極めて不十分で、限られた症例に使用されているにすぎない。本発明者らは、酸化セルロース膜の癒着防止効果が不十分な理由について種々検討を行った結果、以下に述べる 2 つ問題点があることが判明した。すなわち、第 1 の問題点は、膜が生体に十分に固定されず、当初の位置から動いてしまうことである。そのため、癒着防止が必要な部位で遮蔽効果が発揮されないことになる。これに対して、膜を確実に固定する方法として接着剤による接着や縫合糸による縫合が考えられるが、酸化セルロース膜は強度が弱いために、これらの方法で固定するのは困難である。また、たとえこのような方法で固定できたとしても、そのような固定処置自体が逆に癒着を惹起したり促進する可能性があることが、本発明者らの検討で明らかになった。したがって、

2

優れた癒着防止効果を得るためには、生体組織に貼付するだけで確実かつ容易に固定できることが必要である。次に第 2 の問題は、酸化セルロース膜を生体内に挿入すると、短時間で形態が崩れて消失し、必要な期間遮蔽効果を維持できなくなることである。したがって、酸化セルロース膜よりも長期間形態を維持できることが必要であり、数日間程度は形態を保持しその後は速やかに吸収される材料が好ましいと考えられる。

【0004】尚、化学的（ホルムアルデヒド）に架橋されたゼラチン製癒着防止膜が、アップジョン（UPJOHN）社より Gel film（登録商標）として市販されているが、この膜は生体内での分解吸収時間が長く、また生体内での移動や異物反応の点で有用なものとはいえなかった。

【0005】本発明の目的は、このような機能を持った癒着防止材を提供することにある。すなわち、生体組織に確実かつ容易に固定できるようにするために、生体に対して適度な接着性を持ち、生体組織に簡単に貼付でき、かつ、数日程度の期間は生体内で形態を保持し、その後は速やかに生体に吸収される癒着防止材を提供することにある。さらに他の目的は、そのような癒着防止材の製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明においては、ゼラチンに紫外線を照射して架橋させることによって、上記の目的を達成した。

【0007】すなわち、本発明は、ゼラチンを成形した後、さらに紫外線を照射して架橋された癒着防止材に関する。

【0008】尚、本発明の癒着防止材において、紫外線を 5～15 時間照射して架橋されたものが好ましく、形態はフィルム状やスポンジ状のものが好ましい。

【0009】また、本発明の癒着防止材において、含水率は 85～95 重量%の範囲が好ましく、グルコース拡散係数は $4 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ の範囲が好ましい。

【0010】さらに、本発明は、ゼラチンを成形した後、さらに紫外線照射による架橋処理を行なうことを特徴とする癒着防止材の製造方法に関する。

【0011】尚、本発明の癒着防止材の製造方法において、紫外線を 5～15 時間照射することが好ましい。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明において使用するゼラチンとしては、通常市販されているゼラチンを使用することができるが、食品用として供給されているものよりも医療用に提供されているものの方が好ましく、パイロジェンの含有量が少ないものが特に好ましい。

【0013】ゼラチンの成形は、ゼラチンの成形法として公知の方法により行なうことができる。例えばフィルム状に成形したい場合は、ゼラチンを水または有機溶媒

に溶解し、ガラス板等の平面上に流延して乾燥させれば、フィルム状の成形物を得ることができる。或いは、無機塩等の造孔剤をゼラチンに混入した後、造孔剤のみを溶解させたり、発泡化して凍結乾燥し、スポンジ状の成形物を得ることもできる。さらに、上記を組み合わせることでスポンジ状のシートを成形しても良い。

【0014】フィルム状の成形物を得た場合に、癒着防止材としては、10～300 μm の厚みのフィルムとすることが好ましい。50～150 μm の厚みのフィルムがさらに好ましい。薄すぎると破れやすく、逆に厚すぎると硬く、使いにくい。

【0015】スポンジ状の成形物を得た場合に、癒着防止材としては、厚み50～500 μm 、孔径5 μm 以下とすることが好ましい。

【0016】得られた成形物は、生体内に挿入すると生体に吸収されるが、癒着防止材として使用するためには、これよりもゆっくりと吸収される必要がある。本発明においては、成形物に紫外線を照射することによりゼラチンを架橋し、生体での分解吸収速度（以下、「吸収速度」ともいう）を遅くする。後述する図1に示されるように、吸収速度の低下、すなわち、生体での成形物の残存の程度は、紫外線の照射量と相関があるので、目標とする吸収速度になるように照射量を調節すれば良い。例えば、吸収速度を遅くするために成形物に照射する紫外線照射量を増加させることもできるし、逆に吸収速度を速くするために紫外線照射量を減少させることもできる。

【0017】紫外線照射量としては、特に限定されるものではないが、生体内での吸収分解性の点から、例えば15ワットの紫外線を60cmの距離で5～15時間照射することが好ましい。紫外線の照射時間が5時間未満の場合は、分解が速すぎるため、十分に損傷組織を隔離できない。逆に15時間を超えると、生体内での吸収分解が遅くなり、異物反応を引き起こし、かえって癒着を引き起こす。

【0018】上記のように紫外線処理を行なったゼラチンからなる本発明の癒着防止材は、含水率85～95重量%、グルコース拡散係数 $4 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ という性質を有する。

【0019】含水率が95重量%を超えると、分解吸収時間が短くなる（消失が速いと癒着防止効果も低下する）。一方、含水率が85重量%未満の場合は、柔軟性が低下し、生体組織にフィットし難くなるため、癒着防止効果が低下する。また、含水率が低い場合には、分解吸収時間が長くなり、体内での滞留時間が長いと生体内での異物反応が顕著になり、逆に癒着防止の効果は低下する。

【0020】グルコース拡散係数が $1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ を超えると、細胞浸潤や体液成分の透過が昂進し、癒着防止効果が低下する。一方、グルコース拡散係数が

$4 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ 未満の場合は、癒着防止を目的とする生体部位への栄養透過が低下し、組織修復が遅くなる。

【0021】また架橋の目的では、紫外線照射以外に熱処理なども使用することができる。熱処理の温度としては120～170℃で処理するのが好ましい。

【0022】フィルム状成形物を生体に密着しやすくするためには、優れた柔軟性を有することが好ましいが、グリセリンを添加することにより、成形物の柔軟性を向上することができる。グリセリンは、成形前にゼラチンに混合し成形する。グリセリンの添加量は、ゼラチンに対して50重量%程度までが適当である。

【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。尚、以下の例において、「部」は「重量部」であり、癒着発生率以外の「%」は「重量%」である。

【0024】[実施例1]ゼラチン（新田ゼラチン製G0545P）を水に溶解して10%水溶液を調製し、これを撥水处理したガラス板上に流延して乾燥し、厚さ約100 μm のフィルムを得た。殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、得られたゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で10、20、40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下の癒着防止効果の評価に使用した。尚、比較品として市販の癒着防止材料も同様に評価に供した。フィルムを得た。

【0025】麻酔下で7週齢のWistarラット腹部を剃毛し、腹部を消毒後、腹部の皮膚および筋組織を正中線で切開した。腹壁内側の腸骨静脈を切断し、絹糸を結んで止血した。血管切断部および絹糸を覆うように腹壁に、酸化エチレンガスにて滅菌した1×1.5cmのフィルムを貼付して、腹部を縫合した。1週間後に開腹して、癒着の有無を観察し、癒着防止効果を評価した。結果は以下の通りである。

【0026】

<紫外線照射時間>	<癒着発生率 (%)>
対照*1	89
0*2	62
10	42
20	77
40	93
Interceed*3	70
Seprafilm*4	83

*1：フィルムを貼付しない。

*2：紫外線照射していないフィルムを貼付する。

*3：Ethicon社製、登録商標。織布（ニット）を貼付。

*4：Genzyme社製、登録商標。フィルムを貼付。

【0027】上記の結果から明らかなように、紫外線を10時間照射したフィルムが最も高い癒着防止効果を示した。紫外線を照射して架橋しないと分解が速すぎるため、癒着防止効果が低く、一方20時間以上の紫外線照射では、分解吸収が遅く、異物反応を誘発し逆に癒着を引き起こしてしまう。

【0028】〔実施例2〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、実施例1で得られたゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で5、10、20、40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下の生体吸収分解性試験の評価に使用した。結果は図1に示す通りである。

【0029】フィルム（1×1.5cm）を酸化エチレンガス滅菌し、次のようにして埋入試験を行なった。フィルムの乾燥重量を測定した後、7週齢のWistarラットの腹腔内に埋入した。一定期間後にラットを犠牲死させ、腹腔内からフィルムを摘出した。摘出したフィルムを軽く洗浄し、真空乾燥器を用いて完全に乾燥させた後、重量を測定した。フィルムの初期重量と残存重量との比からゼラチンフィルムの分解性を測定した。

【0030】図1から明らかなように、紫外線を10時間照射して架橋させたゼラチンフィルムは2日間で分解し生体に吸収されているため、実施例1にみられるように、優れた癒着防止効果を示したものと考えられる。一方、紫外線を20時間以上照射して架橋させたゼラチンフィルムは分解して吸収されるまでに2日以上を要したため、低い癒着防止効果を示したものと考えられる。

【0031】図1に示されるように、5～15時間紫外線照射されたゼラチンフィルムは1～7日間程度の生体分解吸収時間を有するものと推測され、高い癒着防止効果が期待できる。

【0032】〔実施例3〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、実施例1で得られたゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で1、5、10、20、40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下に示す方法で含水率を測定し、結果を図2に示した。

【0033】フィルムをリン酸緩衝水溶液（PBS（-））に25℃で2時間浸漬した後、さらに蒸留水に25℃で6時間浸漬した。このフィルムの重量を測定し、湿润重量とした。その後、このフィルムを真空乾燥器中で完全に乾燥させ、重量を測定し、乾燥重量とし、以下の式に従い、含水率を算出した。

$$\text{含水率}(\%) = [(\text{湿润重量} - \text{乾燥重量}) / \text{湿润重量}] \times 100$$

【0034】図2から明らかなように、紫外線を5～15時間照射したゼラチンフィルムは85～95%の範囲の含水率を示しており、癒着防止膜として使用する場

合、生体組織に対する追従性（フィット）が優れている。

【0035】〔実施例4〕殺菌用の紫外線ランプ（東芝（株）製、GL-15）を使用して、実施例1で得られたゼラチンフィルムに15ワットの紫外線を60cmの距離で5、10、20、40時間照射し（表と裏を半分の時間ずつ）、以下に示す方法でグルコース透過性を測定し、結果を図3に示した。

【0036】フィルムをリン酸緩衝水溶液（PBS（-））に20℃で2時間浸漬した後、2チャンパー拡散セルを用いてグルコースの透過性を次のようにして評価した。含水したフィルムをポリエステルメッシュで挟み、ドナーチャンパーとレセプターチャンパーの間に挿入した。ドナーチャンパーに10mg/mlに調製したグルコースのPBS（-）溶液を5ml入れ、レセプターチャンパーにはPBS（-）溶液を5ml入れた。両チャンパーを37℃で一定速度で攪拌しつつ、経時的にレセプターチャンパーより20μlずつ採取し、グルコースB-テストワコー（和光純薬株式会社）を用いてグルコース濃度を測定した。ゼラチンフィルムの拡散係数は、以下のFickの法則に従う。

$$\ln(1 - 2C_B/C_0) = (-2AD/LV) \times t$$

【0037】ここで、 C_B は、 t 秒後のレセプターチャンパー中のグルコース濃度（mg/ml）を示す。 C_0 はドナーチャンパーの初期濃度（mg/ml）を示す。 A は拡散孔に面したゼラチンフィルムの面積（ cm^2 ）、 D はグルコースの拡散係数（ $\text{cm}^2/\text{秒}$ ）、 L はゼラチンフィルムの厚さ（cm）、 V はチャンパー内水溶液の体積（ml）を示す。

【0038】時間 t に対し、 $\ln(1 - 2C_B/C_0)$ をプロットしたグラフから、傾きを読み取り、拡散係数 D を算出した。

【0039】図3から明らかなように、5～15時間紫外線照射したゼラチンフィルムは好ましいグルコース透過性を示している。

【0040】

【発明の効果】本発明の癒着防止材は、生体組織とよく密着する他、高い含水率及びグルコース透過性を示し、かつ生体吸収性で適度の吸収速度を有している。

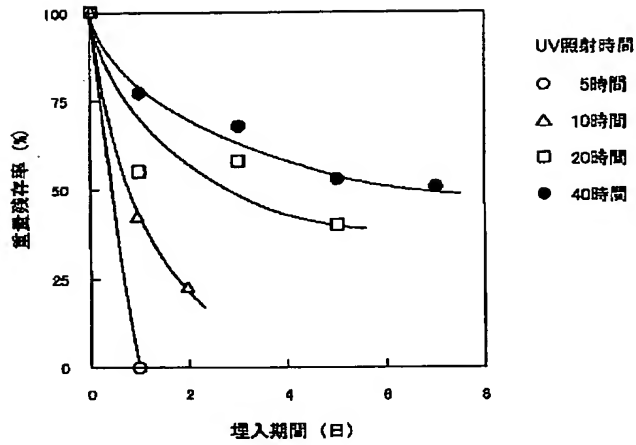
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例2において、紫外線照射時間を変化させた各種ゼラチンフィルムの生体吸収分解性試験の結果を示すグラフである。

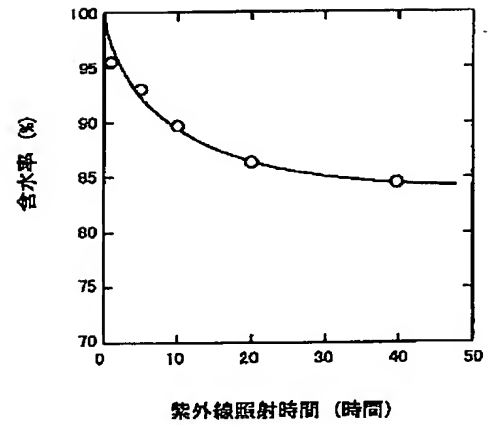
【図2】実施例3において、紫外線照射時間を変化させたゼラチンフィルムの含水率を示すグラフである。

【図3】実施例4において、紫外線照射時間を変化させたゼラチンフィルムのグルコース透過性を示すグラフである。

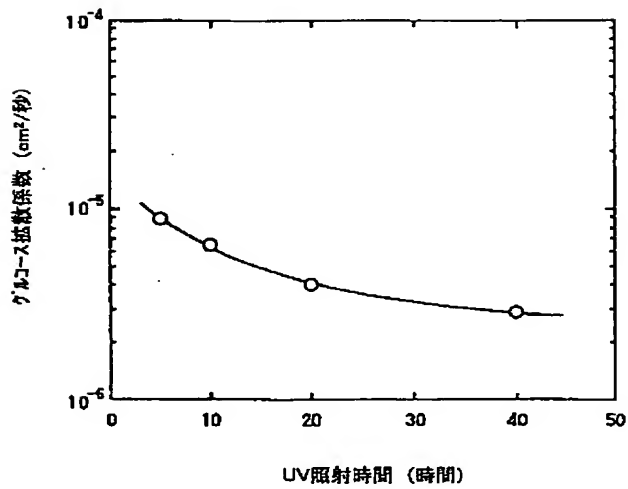
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72) 発明者 松田 晶二郎
京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グン
ゼ株式会社京都研究所内
(72) 発明者 岩田 博夫
大阪府三島郡島本町若山台1丁目5番地8
-203

(72) 発明者 筏 義人
京都府宇治市五ヶ庄広岡谷2番地182
Fターム(参考) 4C081 AC03 BA16 BB01 BB04 CB041
CC06 CD151 CE11 DA02
EA03 EA05